

FABRIZIO TAGLIAVINI

Curriculum Vitae

Indice

Informazioni Personali	2
Istruzione	2
Abilitazione ed idoneità	2
Formazione manageriale	2
Lingue.....	2
Sommario di Indicatori di Performance.....	3
Esperienza Professionale	4
Attività svolta all'estero	5
Incarichi ufficiali per funding agencies, società' scientifiche, organismi nazionali ed internazionali ...	5
Premi e riconoscimenti nazionali ed internazionali.....	6
Reviewer riviste scientifiche Internazionali	6
Reviewer progetti di ricerca.....	6
Produzione Scientifica.....	6
Selezione di 15 pubblicazioni	7
Competenze Organizzative, Gestionali e di Ricerca	8
Direzione dell'Unità Operativa Complessa Neurologia 5 – Neuropatologia	8
Direzione del Dipartimento Funzionale Tecnico-Scientifico Malattie Neurodegenerative	8
Direzione del Dipartimento Gestionale di Diagnostica e Tecnologia	8
Gestione di Progetti di Ricerca e Finanziamenti	9
Gestione di Trial Clinici.....	9
Attività Scientifica	10

INFORMAZIONI PERSONALI

Nome e Cognome	Fabrizio Tagliavini
Luogo e Data di Nascita	Traversetolo (PR), 04-09-1950
Nazionalità	Italiana
Residenza	Via. R. Leoncavallo 8, Milano
Qualifica	Dirigente Medico Neurologo
Incarichi Attuali	Direttore Scientifico Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" (FINCB), Milano
Telefono	(0039) 02 2342384, 348 0178722
Fax	(0039) 02 23942101
E-mail	fabrizio.tagliavini@istituto-besta.it

ISTRUZIONE

06-11-1975	Laurea in Medicina e Chirurgia, 110/110 con lode, Università degli Studi di Parma
03-07-1979	Specializzazione in Neurologia, 70/70 con lode, Università degli Studi di Parma
08-03-1985	Specializzazione in Neuropatologia, 68/70, Università degli Studi di Milano

ABILITAZIONE ED IDONEITÀ

1975	Abilitazione professionale e iscrizione all'albo dei Medici-Chirurghi della provincia di Parma. Trasferimento all'albo professionale di Milano nel 1993
1989	Idoneità a Primario di Neurologia
2014	Certificazione di Good Clinical Practice

FORMAZIONE MANAGERIALE

2002	Corso di Management Sanitario per Responsabili di Dipartimento, Centro di Ricerche e Studi in Management Sanitario, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano
2004	Corso di Formazione Manageriale per Dirigente Sanitario di Struttura Complessa dell'Area Ospedaliera superato con alto merito, I.Re.F. Scuola di Direzione in Sanità, Regione Lombardia
2012	Certificato di Formazione Manageriale per Dirigente Sanitario di Struttura Complessa dell'Area Ospedaliera (rivalidazione), PRO.GE.A., Milano

LINGUE

Inglese buono, Francese buono, Tedesco Scolastico

SOMMARIO DI INDICATORI DI PERFORMANCE

- Numero Pubblicazioni *peer-reviewed* 282
- Numero Citazioni 12.627
- H Index 61 (*fonte: Scopus*)
- Numero Progetti Finanziati 52 (*dal 1998 al 2015*)
- Volume Totale Finanziamenti

Quota FINCB	€ 12.689.905
Quota di Competenza	€ 8.217.443 (media 480.000/anno)
- Brevetti di rilievo Italia n. 0001383392, Europa n. 08838209.8 – 1404/2220251 “Prodotti e loro uso per la diagnosi, prevenzione e/o cura di patologie umane e/o animali caratterizzate dalla anomala deposizione di sostanza beta-Amiloide e/o simil-amiloide in organi e tessuti umani e/o animali, e metodo di screening per la determinazione del rischio di tali patologie”
- Principali Ruoli attuali in Organismi Nazionali e Internazionali
 - Presidente della **Rete degli IRCCS di Neuroscienze e Neuroriabilitazione**
 - Membro del *Scientific Advisory Board* di **ERA-Net NEURON**
 - Membro del *Management Board* di Joint Programming Initiative on Neurodegenerative Diseases (**JPND**)
 - Membro **Advisory Committee** dell’**International Society of Neuropathology**
 - Councillor dell’**European Federation of Neuropathological Societies (EURO-CNS)**
 - *Membro del Consiglio Direttivo* della Associazione Italiana per lo studio delle Demenze (**SINdem**)

ESPERIENZA PROFESSIONALE

20/04/2016 – presente	Direttore Scientifico FINCB
05/06/2013 – 19/04/2016	Direttore del Dipartimento Gestionale di Diagnostica e Tecnologia Applicata, FINCB. Coordinamento e controllo delle attività e degli obiettivi aziendali del dipartimento.
01/04/2008 – 19/04/2016	Direttore del Dipartimento Tecnico-Scientifico di Malattie Neurodegenerative, FINCB. Promozione e coordinamento dell'attività scientifica del settore e sviluppo di attività formative.
01/05/2004 – 19/04/2016	Direttore U.O.C. Neurologia 5 - Neuropatologia, FINCB. Organizzazione e coordinamento delle attività di diagnosi, assistenza e ricerca clinica/preclinica sulle demenze degenerative (malattia di Alzheimer, demenze fronto-temporali, malattia a Corpi di Lewy, malattie da prioni) e diagnostica e ricerca neuropatologica.
09/03/2003 - 30/04/2004	Incarico provvisorio di Direzione della U.O.C. Neurologia 5 – Neuropatologia, FINCB
01/12/1984 - 16/01/1994	Assistente Medico di Neurologia, Servizio di Neuropatologia, IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta (INCB), Milano. Attività di diagnostica e ricerca neuropatologica nel campo delle demenze, sotto la direzione del prof. O. Bugiani.
15/02/1981 – 30/11/1984	Assistente Medico di Neurologia, Istituto di Neuroanatomia della Clinica Psichiatrica dell'Università di Berna, Svizzera. Attività clinica sulle malattie neurodegenerative e diagnostica neuropatologica. Attività di ricerca nel campo della neuropatologia delle demenze degenerative, in particolare malattia di Alzheimer, sotto la direzione del prof. G. Pilleri.
18/04/1979 – 14/02/1981	Assistente Medico di Neurologia, Divisione di Neurologia Ospedale Civile di Vicenza e Divisione di Riabilitazione Neuromotoria Stabilimento Ospedaliero di Mezzaselva di Roana, Vicenza. Attività clinica di neurologia generale sotto la direzione del prof. F. Ferro Milone.
07/11/1975 – 17/04/1979	Medico Interno Universitario (legge 766, 30-11-1973), Clinica Neurologica Università di Parma. Attività clinica di neurologia generale e ricerca nel campo della neuropatologia delle malattie da prioni e delle leucodistrofie dell'adulto, sotto la direzione dal prof. A. Lechi.

Attività svolta all'estero

1975	Hirnanatomisches Institut, Psychiatrisches Universitätsklinik, Bern, CH (3 mesi) Attività: training in neuropatologia e preparazione della tesi di laurea
1978-1979	Hirnanatomisches Institut, Psychiatrisches Universitätsklinik, Bern, CH (2 mesi) Attività: training in neuropatologia e preparazione della tesi di specializzazione
1981-1984	Hirnanatomisches Institut, Psychiatrisches Universitätsklinik, Bern, CH (45 mesi) Attività: training in neuropatologia e ricerca su invecchiamento e demenze
1987	Service de la Recherche Biologique et de Psychopharmacologie Clinique, Institutions Universitaires de Psychiatrie, Genève, CH (2 mesi) Attività: ricerca neuropatologica su malattie degenerative
1989-1990	Department of Pathology, New York University Medical Center, NY, USA (13 mesi). Attività: training in biochimica delle proteine e ricerca biochimica-molecolare sulla malattia di Alzheimer e le encefalopatie da Prioni

Incarichi ufficiali per funding agencies, società scientifiche, organismi nazionali ed internazionali

dal 23-02-2017	Presidente della Rete degli IRCCS di Neuroscienze e Neuroriabilitazione
2013 - presente	Membro del Governing Board di Joint Programming Initiative on Neurodegenerative Diseases JPND (European Union)
2013 - presente	Membro del Consiglio Direttivo della Associazione Italiana per lo studio delle Demenze (SINdem)
2011 - presente	Membro del Scientific Advisory Board di ERA-Net NEURON (European Union)
2011 - presente	Membro dell'Advisory Committee dell'International Society of Neuropathology
2006 - 2010	Membro dell'Executive Committee dell'International Society of Neuropathology
2004 - presente	Councillor dell'European Federation of Neuropathological Societies (EURO-CNS)
1996 - 2005	Membro dell'Advisory Committee dell'International Society of Neuropathology
2002 - 2005	Vice-presidente Task Force per le encefalopatie da prioni del Ministero della Salute
2003 - 2004	Presidente della Associazione Italiana di Neuropatologia
1998 - 2002	Temporary advisor dell'OMS per le malattie da prioni
2014-2016	Membro della Direzione Tecnico-Scientifica del progetto ministeriale Rete IRCCS per l'Europa finalizzato ad aumentare la competitività internazionale degli IRCCS

2014-2017 Membro del Comitato Scientifico della Città della Salute e della Ricerca per il progetto di un nuovo polo FINCB-Istituto Nazionale Tumori

Premi e riconoscimenti nazionali ed internazionali

2009 Honorable mention, Weil Award, American Association of Neuropathologists

1995 Moore Award, American Association of Neuropathologists

1991 Honorable Mention, Moore Award, American Association of Neuropathologists

1988 Vincitore della “Valigia dell’Intelletto” della Associazione per le Ricerche Neurologiche (ARIN)

Reviewer riviste scientifiche Internazionali

Riviste Scientifiche Internazionali:

1. **area clinica** (fra queste N. Engl. J. Med., Annals of Neurology, Brain, Neurology, J. Alzheimer’s Disease, PLOS Medicine, Frontiers Neurology),
2. **neuropatologia** (J. Neuropathol. Exp. Neurol., Brain Pathology, Acta Neuropathologica, American J. Pathology)
3. **area preclinica** (fra queste Science, Nature Communications, Nature Reviews, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Cell, EMBO J., PLOS Pathogens, PLOS One, J. Biol. Chem., J. Am. Chem. Soc., Prion, Aging Cell, Molecular Neurodegeneration, J. Mol. Biol., Neurobiol. Dis.)

Reviewer progetti di ricerca

Progetti di Ricerca diversi enti pubblici e privati, nazionali e internazionali, fra cui Commissione europea, National Institute for Health (NIH – USA), Medical Research Council (UK), Bundesministerium für Bildung und Forschung (D), Agence Nationale de la Recherche (F), Fondo Nazionale Svizzero (CH), Israel Science Foundation, Icelandic Research Fund, Biomedical Research Council (Singapore), Telethon, Alzheimer Association.

PRODUZIONE SCIENTIFICA

L’attività scientifica si è tradotta nella pubblicazione di **282 articoli** (circa 40% come primo o ultimo autore) su prestigiose riviste internazionali *peer-reviewed*, sia di area clinica (fra queste *New England Journal of Medicine, Lancet, Lancet Neurology, Nature Reviews Neurology, Annals of Neurology, Neurology*) che di area preclinica (fra queste *Nature, Nature Medicine, Science, Cell, Neuron, EMBO Journal, Proceedings of the National Academy of Sciences USA*) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>).

L’**Impact Factor** complessivo di queste pubblicazioni (di cui vengono riportate di seguito le 15 più significative del percorso del candidato) è **1261.5**, il numero totale di **citazioni** dal 1996 al 2016 è **12.627** (numero medio per lavoro 44.8) e l’**H Index** del candidato è **61** (fonte: *Scopus*).

Selezione di 15 pubblicazioni

1. Di Fede G, Catania M, Maderna E, Morbin M, Moda F, Colombo L, Rossi A, Cagnotto A, Virgilio T, Palamara L, Ruggerone M, Giaccone G, Campagnani I, Costanza M, Pedotti R, Salvalaglio M, Salmona M, **Tagliavini F** (2016). Tackling amyloidogenesis in Alzheimer's disease with A2V variants of Amyloid- β . *Science Report* 6:20949. doi: 10.1038/srep20949.
2. Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, Azimi S, Pietrini V, Fabreguettes JR, Imperiale D, Cesaro P, Buffa C, Aucan C, Lucca U, Peckeu L, Suardi S, Tranchant C, Zerr I, Houillier C, Redaelli V, Vespignani H, Campanella A, Sellal F, Krasnianski A, Seilhean D, Heinemann U, Sedel F, Canovi M, Gobbi M, Di Fede G, Laplanche JL, Pocchiari M, Salmona M, Forloni G, Brandel JP, **Tagliavini F** (2014). Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 13:150-8.
3. Moda F, Gambetti P, Notari S, Concha-Marambio L, Catania M, Park KW, Maderna E, Suardi S, Haïk S, Brandel JP, Ironside J, Knight R, **Tagliavini F**, Soto C (2014) Prions in the urine of Patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *New England Journal of Medicine* 371:530-9.
4. Tiraboschi P, **Tagliavini F** (2013) Prion disease: A promising rating scale for prion disease clinical research. *Nature Review Neurology* 9:366-7.
5. Di Fede G, Catania M, Morbin M, Giaccone G, Moro ML, Ghidoni R, Colombo L, Messa M, Cagnotto A, Romeo M, Stravalaci M, Diomedede L, Gobbi M, Salmona M, **Tagliavini F** (2012) Good gene, bad gene: new APP variant may be both. *Progress in Neurobiology* 99:281-92.
6. Di Fede G, Catania M, Morbin M, Rossi G, Suardi S, Mazzoleni G, Merlin M, Giovagnoli AR, Prioni S, Erbetta A, Falcone C, Gobbi M, Colombo L, Bastone A, Beeg M, Manzoni C, Francescucci B, Spagnoli A, Cantù L, Del Favero E, Levy E, Salmona M, **Tagliavini F** (2009) A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science* 323:1473-1477.
7. Capobianco R, Casalone C, Suardi S, Mangieri M, Miccolo C, Limido L, Catania M, Rossi G, Fede GD, Giaccone G, Bruzzone MG, Minati L, Corona C, Acutis P, Gelmetti D, Lombardi G, Groschup MH, Buschmann A, Zanusso G, Monaco S, Caramelli M, **Tagliavini F** (2007) Conversion of the BASE Prion Strain into the BSE Strain: The Origin of BSE? *PLoS Pathogens* 3(3):e31.
8. Forloni G, Iussich S, Awan T, Colombo L, Angeretti N, Girola L, Bertani I, Poli G, Caramelli M, Grazia Bruzzone M, Farina L, Limido L, Rossi G, Giaccone G, Ironside JW, Bugiani O, Salmona M, **Tagliavini F** (2002) Tetracyclines affect prion infectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:10849-10854.
9. **Tagliavini F**, McArthur R A, Canciani B, Giaccone G, Porro M, Bugiani M, Lievens P M-J, Bugiani O, Peri E, Dall'Ara P, Rocchi M, Poli G, Forloni G, Bandiera T, Varasi M, Suarato A, Cassutti P, Cervini M A, Lansen J, Salmona M, Post C (1997) Effectiveness of anthracycline against experimental prion disease in Syrian hamsters. *Science* 276:1119-1122.
10. Ghetti B, Piccardo P, Spillantini MG, Ichimiya Y, Porro M, Perini F, Kitamoto T, Tateishi J, Seiler C, Frangione B, Bugiani O, Giaccone G, Prelli F, Goedert M, Dlouhy SR, **Tagliavini F** (1996) Vascular variant of prion protein cerebral amyloidosis with tau-positive neurofibrillary tangles: the phenotype of the stop codon 145 mutation in PRNP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:744-8.
11. **Tagliavini F**, Prelli F, Porro M, Rossi G, Giaccone G, Farlow MR, Dlouhy SR, Ghetti B, Bugiani O, Frangione B (1994) Amyloid fibrils in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (Indiana and Swedish kindreds) express only PrP peptides encoded by the mutant allele. *Cell* 79: 695-703.
12. Forloni GL, Angeretti N, Chiesa R, Monzani E, Salmona M, Bugiani O, **Tagliavini F** (1993) Neurotoxicity of a prion protein fragment. *Nature* 362: 543-546.
13. **Tagliavini F**, Prelli F, Verga L, Giaccone G, Sarma R, Gorevic P, Ghetti B, Passerini F, Ghibaudi E, Forloni G, Salmona M, Bugiani O, Frangione B (1993) Synthetic peptides homologous to prion protein residues 106-147 form amyloid-like fibrils in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 9678-9682.

14. Giaccone G, Verga L, Bugiani O, Frangione B, Serban D, Prusiner SB, Farlow MR, Ghetti B, **Tagliavini F** (1992) Prion protein preamyloid and amyloid deposits in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, Indiana kindred. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 9349-9353.
15. **Tagliavini F**, Prelli F, Ghiso J, Bugiani O, Serban D, Prusiner SB, Farlow MR, Ghetti B, Frangione B (1991) Amyloid protein of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (Indiana kindred) is an 11 kd fragment of prion protein with an N-terminal glycine at codon 58. *EMBO Journal* 10: 513-519.

COMPETENZE ORGANIZZATIVE, GESTIONALI E DI RICERCA

DIREZIONE DELL'UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA NEUROLOGIA 5 – NEUROLOGIA

Direttore dell'UOC di Neuropatologia da aprile 2004 ad aprile 2016, ha sviluppato una **Sezione Clinica (Neurologia 5)** e una **Sezione di Laboratorio (Neuropatologia)** dedicate alle **Demenze Degenerative e Trasmisibili**, con un modello di lavoro fortemente integrato fra attività di diagnosi/cura/assistenza (oltre 2000 visite/anno e 120 ricoveri/anno) e attività di ricerca clinica e preclinica. Il laboratorio contiene una *facility* complessa con livello di bio-sicurezza 3 (laboratorio BSL3) dedicata alla diagnosi neuropatologia/molecolare e alla ricerca sulle malattie da prioni per le quali l'UOC è il Centro di Riferimento della Regione Lombardia. Inoltre ha un repository molto vasto di **Materiale Biologico**, comprendente circa **1700 encefali**, campioni di DNA (>5200), plasma e liquor (>2000) e linee cellulari (>200) di pazienti affetti da demenza, e fa parte di una **Rete di Eccellenza Europea di Banche di Tessuto Cerebrale** denominata *BrainNet Europe* (www.brainnet-europe.org).

DIREZIONE DEL DIPARTIMENTO FUNZIONALE TECNICO-SCIENTIFICO MALATTIE NEURODEGENERATIVE (DFTS-MND)

Direttore del Dipartimento Funzionale Tecnico-Scientifico "Malattie Neurodegenerative" dalla sua costituzione nel 2008 fino all'aprile 2016, quando ha assunto il ruolo di Direttore Scientifico.

La missione di questo dipartimento è il coordinamento delle attività cliniche e scientifiche relative alle malattie neurodegenerative dell'adulto e del bambino, con la finalità di un approccio integrato al paziente e lo sviluppo di progetti multidisciplinari di ricerca e modelli di didattica che esplicitino le interdipendenze tra diversi professionisti e servizi, con pronto trasferimento degli avanzamenti e delle innovazioni tecnologiche nella pratica clinica.

Il settore delle malattie degenerative ha una rilevanza strategica, rappresentando una parte importante dell'attività di FINCB alla quale contribuiscono competenze e professionalità distribuite in dodici Unità Operative afferenti a quattro Dipartimenti Gestionali diversi.

I risultati più significativi delle interazioni fra i diversi gruppi includono la costruzione di percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali integrati per patologie complesse, lo sviluppo di protocolli di imaging specifici per diverse malattie, l'ampliamento dell'offerta degli esami di genetica con implementazione di tecnologie avanzate di NGS, l'incremento degli studi osservazionali multidisciplinari e trial farmacologici indipendenti, nella prospettiva di una medicina personalizzata.

L'attività di ricerca ha raggiunto livelli di eccellenza sia nell'ambito clinico che in quello pre-clinico, conducendo alla creazione di numerosi network nazionali e internazionali.

DIREZIONE DEL DIPARTIMENTO GESTIONALE DI DIAGNOSTICA E TECNOLOGIA

Ha ricoperto l'incarico di Direttore del Dipartimento Gestionale di Diagnostica e Tecnologia, ottenendo risultati positivi sia sul piano scientifico che economico, dal 2013 fino all'aprile 2016, quando ha assunto il ruolo di Direttore Scientifico.

Questo Dipartimento è uno dei cinque Dipartimenti Gestionali di FINCB ed è composto da 6 Unità Operative Complesse e 11 Strutture Organizzative Semplici, con un organico complessivo di 200 persone (106 in staff e 94 borsisti/contrattisti dedicati alla ricerca).

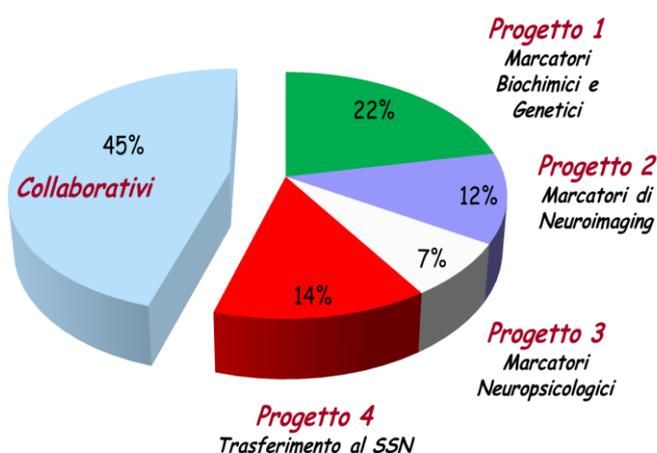
Il Dipartimento effettua prestazioni diagnostiche di biochimica clinica, genetica (circa 30.000/anno), neurofisiologia (oltre 50.000/anno), neuroradiologia (oltre 30.000/anno) e neuropatologia, e prestazioni di neuroradiologia interventoriale. Inoltre, svolge una importante attività di ricerca clinica e preclinica nel campo di Malattie Degenerative (Demenze, Disturbi del Movimento, Corea di Huntington, Eredoatassie), delle Malattie Mitocondriali e dell'Epilessia, e contribuisce in modo sostanziale alle attività di ricerca dei degli altri dipartimenti. Tutte le strutture organizzative del Dipartimento fanno parte di **reti di ricerca nazionali e internazionali**, e diversi ricercatori hanno ruoli nei consigli direttivi di società scientifiche.

GESTIONE DI PROGETTI DI RICERCA E FINANZIAMENTI

Dal 1998 ha ottenuto **52 progetti di ricerca finalizzata**, finanziati da enti pubblici (Ministero della Salute, MIUR, AIFA, Unione Europea, National Institute of Health USA) e privati (Telethon, Fondazione Cariplo), svolgendo la funzione di Coordinatore e/o Responsabile di Unità Operativa. Nella maggior parte dei casi si è trattato di progetti multicentrici, che hanno portato alla costituzione e alla stabilizzazione di reti nazionali e internazionali. La quota **grant** di competenza del candidato per questi progetti è stata di € **8.217.443** (quota pervenuta a FINCB € 12.689.905) con una media di **oltre 480.000 €/anno**.

Per il coordinamento dei progetti più complessi si è avvalso di un *External Scientific Advisory Board* composto da ricercatori di livello internazionale col compito di esprimere un parere indipendente sui progressi dei diversi *work packages*, il raggiungimento dei *milestones*, le eventuali criticità e le strategie per risolverle. Questa metodologia di

lavoro ha facilitato il raggiungimento degli obiettivi portando a una notevole produttività scientifica. Un esempio per tutti è il **Programma Strategico Alzheimer** finanziato dal Ministero della salute dal 2009 al 2011, che comprendeva 4 progetti con distinti PI e 28 gruppi di ricerca. Il coordinamento dei quattro progetti teso a una stretta collaborazione e integrazione fra ricercatori ha portato alla pubblicazione di **110 lavori** su riviste *peer-reviewed*, il 45% dei quali era il frutto di interazioni fra gruppi diversi, come illustrato nella figura.



GESTIONE DI TRIAL CLINICI

Ha condotto trials clinici sulle Malattie da Prioni, la malattia di Alzheimer e la Demenza Fronto-Temporale, col ruolo di Coordinatore o di *Site PI*. Fra questi si menziona:

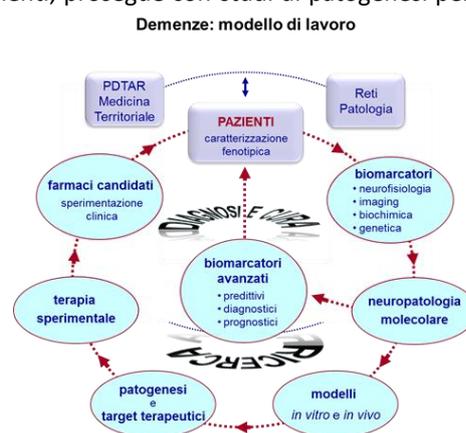
- Studio pilota, randomizzato, in doppio cieco verso placebo, per valutare l'efficacia e la tollerabilità della doxiciclina somministrata per via orale in pazienti affetti da malattia di Creutzfeldt-Jakob (EudraCT N. 2006-001858-27). Sponsor: AIFA, Codice FARM573ME8. Ruolo: *Coordinatore*.
- Fatal Familial insomnia: Preventive Treatment with doxycycline of at risk individuals. Sponsor: Telethon, progetto GGP10208.
- A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Trial of Bapineuzumab (AAB-001, ELN115727) in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer Disease Who Are Apolipoprotein E 4 Non-Carriers. Sponsor: Wyeth/Pfizer - Code 3133K1-3000 (B2521001).
- A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Efficacy and Safety Trial of Bapineuzumab (AAB 001, ELN115727) in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease who are Apolipoprotein E4 Carriers. Sponsor: Wyeth/Pfizer - Code: 3133K1-3001 (B2521002).

- Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 18-Month Safety and Efficacy Study of Leuco-methylthionium bis(hydromethanesulfonate) in Subjects with Mild Alzheimer's Disease. Sponsor: TauRx Therapeutics Ltd - Code: TRx-237-005.
- Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 12-Month Trial of Leuco-methylthionium bis(hydromethanesulfonate) in Subjects with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Sponsor: TauRx Therapeutics Ltd - Code TRx-237-015.
- A randomized, multicenter multicountry study to evaluate the effectiveness of florbetapir (18F) PET imaging in changing patient management and to evaluate the relationship between florbetapir (18F) PET scan status and cognitive decline. Sponsor: Eli Lilly - Code 18F-AV-45-A18.
- A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Parallel Group, 12-Month Safety and Efficacy Trial of Leuco-methylthionium bis(hydromethanesulfonate) in Subjects with Behavioral Variant Frontotemporal Dementia (bvFTD). Sponsor - Code TRx-237-007. Ruolo: *Coordinatore dei siti italiani*.

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

Svolge attività di ricerca nel campo delle **demenze degenerative** (in particolare malattia di Alzheimer, demenze fronto-temporali e malattie da prioni) seguendo un approccio fondato su un **continuum traslazionale** che inizia con la caratterizzazione clinica, strumentale, molecolare e neuropatologica dei pazienti, prosegue con studi di patogenesi per il riconoscimento di biomarcatori avanzati per la diagnosi precoce, di target terapeutici e di molecole in grado di contrastare lo sviluppo e la progressione della malattia, e torna al paziente trasferendo in tempo reale nella pratica clinica gli avanzamenti ottenuti dalla ricerca.

Per la realizzazione di questo modello di lavoro qui schematizzato, ha acquisito competenze cliniche, neuropatologiche, biochimiche e molecolari, e ha organizzato una Unità Operativa Complessa che - come descritto sopra - comprende un'area Clinica interamente dedicata a diagnosi, cura e ricerca clinica (inclusi *trials* con farmaci *disease-modifying*) di pazienti affetti da decadimento cognitivo, e una Sezione di Laboratorio per la diagnosi molecolare, l'identificazione di biomarcatori predittivi e di risposta al trattamento, lo studio di modelli *in vitro* e *in vivo*, e lo sviluppo di terapie sperimentali.



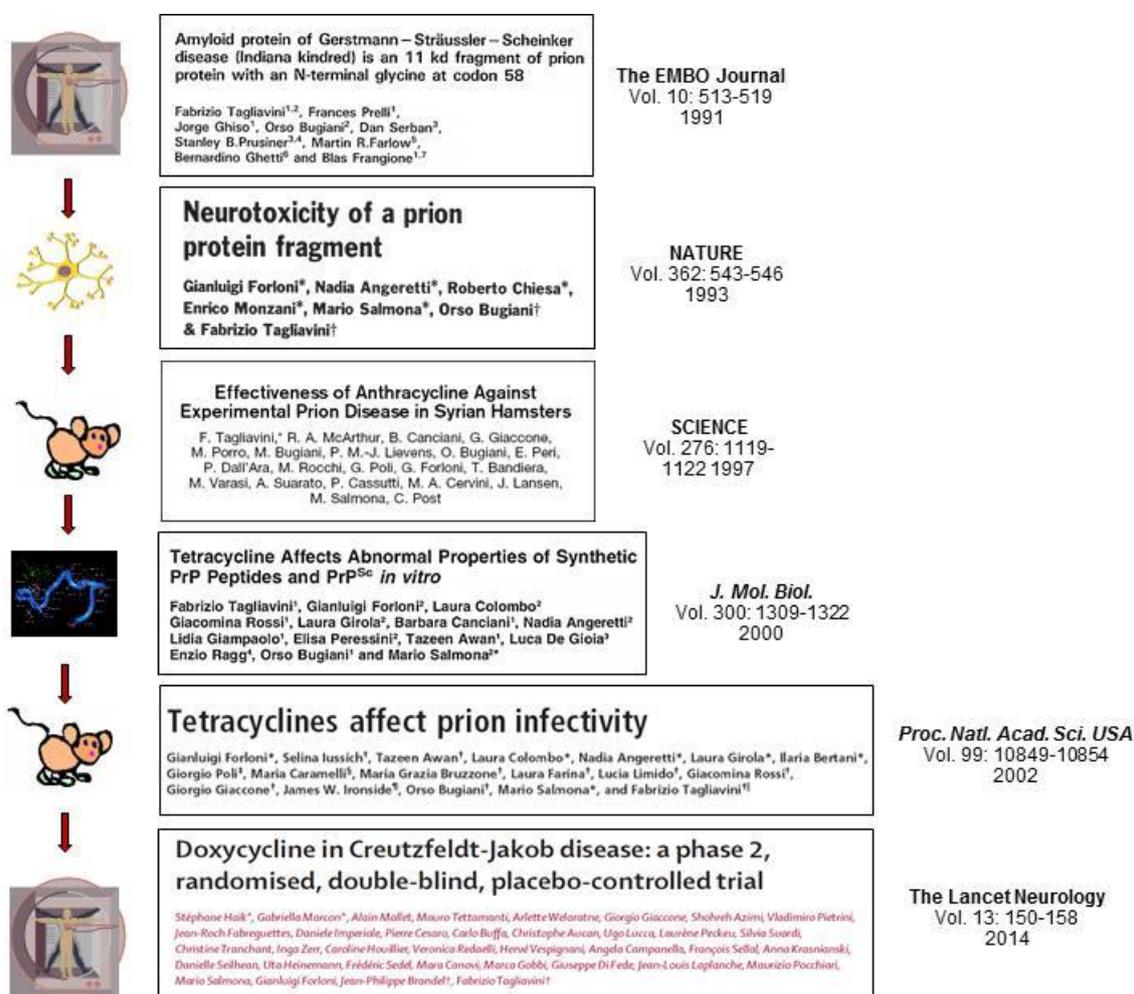
I risultati scientifici più significativi di questa attività di ricerca sono stati:

- *Identificazione di nuove mutazioni e di fattori di rischio genetico per le demenze degenerative*
- *Caratterizzazione di nuovi fenotipi di malattia e degli stadi precoci della cascata neuropatologica*
- *Caratterizzazione biochimica e molecolare delle proteine responsabili del processo patologico e delle loro proprietà patogeniche*
- *Sviluppo di biomarcatori per la diagnosi precoce e la stratificazione dei pazienti*
- *Sviluppo e caratterizzazione di modelli cellulari e animali per lo studio della patogenesi e l'identificazione di target terapeutici*
- *Identificazione di farmaci candidati e valutazione della loro efficacia in sistemi cell-free, modelli cellulari e modelli animali*
- *Sperimentazione clinica controllata di farmaci candidati nell'uomo.*

Un primo esempio di realizzazione compiuta di questo modello di **ricerca traslazionale** è rappresentato dalle **Malattie da Prioni** le quali, pur essendo condizioni rare, hanno elevato interesse in quanto sono considerate un prototipo di malattie degenerative da alterata conformazione proteica come Alzheimer e Parkinson.

La ricerca è iniziata con la caratterizzazione clinica e neuropatologica di pazienti affetti da malattia di Gerstmann-Sträussler-Scheinker nell'ambito di una collaborazione internazionale col dr. Bernardino Ghetti, (Indiana University, Indianapolis, IN, USA), il dr. Colin Masters (University of Melbourne, Australia) ed il dr. K. Beyreuther (University of Heidelberg, Germany) [Ghetti et al. *Neurology* 1989, 39:1453-61].

Questo lavoro ha rappresentato la base per: (1) la caratterizzazione biochimica del frammento di proteina prionica che causa la malattia, (2) la definizione delle proprietà chimico-fisiche e degli effetti biologici di questa proteina sulle cellule nervose (in particolare la marcata neurotossicità), (3) l'identificazione di molecole (i.e., antracicline e tetracicline) in grado di bloccare questi effetti deleteri in sistemi cell-free ed in modelli cellulari e animali, (4) la sperimentazione clinica controllata di una di queste molecole (doxiciclina) in pazienti affetti da malattia di Creutzfeldt-Jakob con un progetto finanziato da AIFA. Questo percorso è schematizzato nella figura che segue, la quale riporta una selezione delle pubblicazioni più significative.



Altri risultati significativi della ricerca sulle malattie da prioni riguardano l'identificazione e la caratterizzazione di una nuova forma di encefalopatia spongiforme del bovino potenzialmente patogena per l'uomo, e lo sviluppo di test diagnostici di straordinaria sensibilità e specificità che consentono di rilevare tracce infinitesimali della proteina prionica patologica anche in tessuti periferici o liquidi biologici quali l'urina. L'ultimo di questi studi, frutto di una collaborazione internazionale, è stato pubblicato recentemente su *New England Journal of Medicine* (Moda F, Gambetti P, Notari S, Concha-Marambio L, Catania M, Park K-W, Maderna E, Suardi S, Haïk S, Brandel J-P, Ironside J, Knight R, Tagliavini F,

Soto C: Prions in the urine of patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease, *New England Journal of Medicine* 2014, 371:530–9).

A Recessive Mutation in the APP Gene with Dominant-Negative Effect on Amyloidogenesis

Giuseppe Di Fede,¹ Marcella Catania,¹ Michela Morbin,¹ Giacomina Rossi,¹ Silvia Suardi,¹ Giulia Mazzoleni,² Marco Merlin,³ Anna Rita Giovagnoli,³ Sara Prioni,¹ Alessandra Erbetta,² Chiara Falcone,³ Marco Gobbi,⁴ Laura Colombo,⁵ Antonio Bastone,⁶ Marten Beeg,⁴ Claudia Manzoni,⁴ Bruna Francescucci,⁷ Alberto Spagnoli,⁵ Laura Cantù,⁶ Elena Del Favero,⁶ Efrat Levy,⁷ Mario Salmona,⁸ Fabrizio Tagliavini^{1*}

SCIENCE
Vol. 323: 1473-1477
2009

Lo stesso modello di ricerca traslazionale viene applicato alle altre demenze degenerative, in particolare alla **Malattia di Alzheimer** che, da diversi anni, rappresenta l'interesse primario del candidato.

Risultati particolarmente significativi concernono l'identificazione di una nuova mutazione del gene APP che codifica il precursore della beta-amiloide, la quale è molto aggressiva in omozigosi causando una malattia di Alzheimer ad esordio precoce, mentre è protettiva in eterozigosi in quanto la beta-amiloide mutata ha la sorprendente capacità di interagire con la proteina prodotta dall'allele normale impedendo la formazione di aggregati neurotossici.

Questa straordinaria proprietà offre una base per lo **sviluppo di una terapia "disease-modifying"** per la malattia di Alzheimer sporadica basata sull'uso di frammenti di beta-amiloide contenenti la mutazione. Per tale motivo la scoperta è stata protetta con un **brevetto** (N. 0001383392) e sono in fase di sperimentazione preclinica molecole candidate per il trattamento farmacologico, che si sono dimostrate efficaci in sistemi *cell-free* ed in modelli cellulari e animali di malattia di Alzheimer.

Un secondo esempio di ricerca traslazionale sulla questa malattia riguarda il **Programma Strategico Alzheimer** "Sviluppo e validazione di un protocollo multifattoriale per la diagnosi e il monitoraggio della fase prodromica e incipiente, e valutazione delle implicazioni assistenziali, organizzative ed economiche del suo trasferimento nella pratica clinica" che è stato finanziato dal Ministero della Salute (RFPS-2007-1-626141).

Il programma, di cui era coordinatore – svolto dal 2009 al 2011 da 28 gruppi di ricerca - era articolato in 4 progetti, tre dei quali centrati sull'identificazione e armonizzazione di **marcatori** clinici, di bioimmagine e molecolari per la **diagnosi precoce** di malattia di Alzheimer, ed uno sulla costruzione e sperimentazione nella ASL Milano di un **"Percorso di Prevenzione, Diagnosi, Terapia, Assistenza e Riabilitazione"** (PDTAR).

Grazie a questo progetto è stata costruita una **rete integrata** per la diagnosi tempestiva e la gestione ottimale dei pazienti affetti da questa patologia cronica e altamente invalidante. Attualmente la rete coinvolge oltre **250 Medici di Medicina Generale (MMG), 22 ambulatori territoriali neurologici e geriatrici, 10 Unità Valutative Alzheimer ospedaliere e 3 strutture di riabilitazione** extra-ospedaliere. Il PDTAR - approvato da ASL Milano il 20/10/2011 - è stato oggetto di corsi di formazione per i MMG della città (circa 1200). E' stata realizzata una cartella clinica condivisa dal MMG e dallo specialista su sistema *webservice* dotato di un modulo di gestione *Alert e-mail* con il Centro di coordinamento che provvede alle prenotazioni delle visite specialistiche. **Nel database sono attualmente inclusi oltre 4.000 pazienti che vengono regolarmente sottoposti a follow-up.**

Questo modello organizzativo – che ha sensibilmente ridotto le liste di attesa e migliorato l'appropriatezza dell'invio dei pazienti allo specialista e la gestione della patologia – ha per molti aspetti anticipato il recente Piano Nazionale Demenze che dovrà essere implementato dalle Regioni. A questo riguardo, dal 01-09-2015 coordina un **Progetto di Rete sulla malattia di Alzheimer**, finanziato dal Ministero della Salute (NET-2011-02346784) che ha tra i suoi obiettivi quello di confrontare il PDTAR per le Demenze sviluppato a Milano con percorsi seguiti in altre città (Brescia, Bologna, Firenze, Perugia e Roma), per verificare la percorribilità di un modello di base comune.

Milano 07/05/2018


Fabrizio Tagliavini

Il sottoscritto è a conoscenza che, ai sensi dell'art. 76 del DPR 445/2000, le dichiarazioni mendaci, la falsità negli atti e l'uso di atti falsi sono puniti ai sensi del codice penale e delle leggi speciali. Inoltre, il sottoscritto autorizza al trattamento dei dati personali, secondo quanto previsto dalla Legge 196/03.